UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1945 – N° 111

CONTRIBUTION A L'ETUDE des Cétoses chez les Femmes enceintes diabétiques

Thèse pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'État)

présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 1945

PAR

LANTA Jean Maurice

Ancien Externe des Hôpitaux

né à LIBOURNE, le 7 Octobre 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. RIVIÈRE, professeur — *Président.*
DE GRAILLY, professr — *Juges.*
DERVILLEE, professr — *Juges.*
SARIC, agrégé ..... — *Juges.*

LIBOURNE
IMPRIMERIE LIBOURNAISE - P. GÉLIX
68, rue Président-Carnot

1945

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1945 — N° 111

CONTRIBUTION A L'ETUDE

des

Cétoses chez les Femmes enceintes diabétiques

Thèse pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'État)

présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 1945

PAR

LANTA Jean Maurice

Ancien Externe des Hôpitaux

né à LIBOURNE, le 7 Octobre 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. RIVIÈRE, professeur — *Président.*
DE GRAILLY, professr — *Juges.*
DERVILLEE, professr — *Juges.*
SARIC, agrégé ..... — *Juges.*

LIBOURNE
IMPRIMERIE LIBOURNAISE - P. GÉLIX
68, rue Président-Carnot

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAU

Doyen ..... M. DUPERIE.
Assesseur ..... M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGES, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT
ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N.
id.	DUPERIE.
Clinique chirurg. et gynécol.	JEANNENEY.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	DERVILLEE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RECHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALA
Médecine expérimentale	N.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEU
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒ
Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS MARS
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	N.
Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale).
FAUGERE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	FRANCK.
Médecine générale	PIECHAUD.
id.	N.
id.	N.
id.	BROUSTET.
id.	N.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
Chirurgie générale	N.
id.	MASSE.
id.	N.
id.	MAGENDIE.

	MM.
Chirurgie générale	POUYANN
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	N.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	N.
Physique médicale	N.
Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGN
Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD.
id.	N.
Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDO

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSE.
Accouchements	MAHON.
Puériculture	FAUGERE.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.
Urologie	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.

	MM.
Chimie minérale	CASTAGN
Botanique	GIRARD.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROU
Chimie biologique	TAYEAU.
Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZ

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Dont la vie est faite de tendre affection et d'incessant dévouement pour les leurs.

A qui je dois tout.

Je dédie ces quelques pages, bien faible, mais pieux hommage de mon infinie reconnaissance et de ma profonde affection.

A MES BELLES-SŒURS

A MES FRÈRES

A MES NIÈCE ET NEVEUX

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur H. RIVIÈRE

Professeur de Clinique Obstétricale
Accoucheur des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Officier de l'Instruction publique

Qui nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse après nous en avoir inspiré le sujet, et nous avoir constamment guidé au cours de ce modeste travail par ses précieux conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance, de notre respectueuse admiration pour son enseignement clinique et nos remerciements pour le bienveillant accueil qu'il nous a toujours réservé dans son Service.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie Pathologique et Microscopie Clinique
Médecin des Hôpitaux

Hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DERVILLÉE

Professeur de Médecine Légale et Déontologie
Officier d'Académie

Sentiments respectueux et reconnaissants.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SARIC

Médecin des Hôpitaux

Avec nos remerciements pour l'aide précieuse que furent pour nous ses conseils au cours de ce travail.

A Monsieur le Médecin Capitaine BURESTE

Médecin-Chef du Groupement Nord-Africain

Croix de guerre

Depuis six mois sous ses ordres, nous avons pu apprécier sa grande bienveillance et ses conseils si précieux.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive rrconnaissance.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

A NOS MAITRES

de la Faculté de Médecine de Bordeaux

A NOTRE CAMARADE D'ETUDES

Le Docteur André DUFFAU

Introduction

Notre travail n'est pas ce que nous aurions voulu qu'il fût. Le sujet qui nous avait été proposé par notre Maître, le Professeur Marc Rivière, était l'étude des cétoses au cours de l'état gravido-puerpéral. Nous nous sommes rapidement aperçu que le temps nous manquerait pour traiter un sujet dont l'ampleur nous apparaissait de jour en jour plus grande à mesure que progressaient nos recherches bibliographiques.

En raison des circonstances, nous avons dû nous limiter. Frappé par la fréquence relative des cétoses au cours de la gestation, le Professeur Rivière a pensé que l'état gravidique prédisposait à leur apparition. Il lui a paru que l'on pouvait trouver dans l'étude des cétoses chez la femme enceinte diabétique un élément précieux d'information.

Notre travail est donc consacré à ce point particulier de la question. Il n'a pas d'autre prétention que d'établir si oui ou non, la femme diabétique est plus menacée de cétose au cours de l'état gravido-puerpéral, qu'en dehors de cet état.

S'il en est bien ainsi, il semble logique de penser que l'état de grossesse prédispose à l'apparition des cétoses, et cette constatation nous incitera à rechercher quels sont les facteurs qui, modifiés par la gestation, sont susceptibles d'expliquer la constitution du syndrôme non seulement pendant la période gravido-puerpérale, mais encore en dehors d'elle.

La pathologie de la grossesse pourra ainsi apporter quelques lumières à la pathologie générale.

Nous suivrons le plan suivant :

Nous rechercherons tout d'abord s'il est possible de distinguer quelques liens cliniques entre les étapes de la vie génitale féminine et le diabète sucré.

Nous étudierons ensuite les cétoses chez les femmes enceintes diabétiques.

Nous terminerons enfin par un essai prudent de physiologie pathologique et de pathogénie, dont nous ne nous dissimulons pas la qualité encore hypothétique. Telles quelles, cependant, ces hypothèses pourront être des hypothèses de travail pour des recherches futures.

CHAPITRE PREMIER

Existe-t-il des relations entre les étapes de la vie génitale et le diabète ?

Le but très limité de notre thèse, nous l'avons dit, est de rechercher si le syndrôme de cétose et d'acido-cétose apparaît avec une fréquence et une gravité particulières chez la femme diabétique au cours de l'état gravido-puerpéral.

Il nous paraît nécessaire, auparavant, de rechercher si le diabète authentique est, lui-même, influencé par les diverses étapes de la vie génitale féminine et, réciproquement, si ces dernières sont modifiées par le diabète.

D'une façon générale, l'influence du sexe sur l'apparition du diabète est diversement appréciée.

Il semble qu'avant l'âge de la puberté, la fréquence du diabète soit la même dans les deux sexes.

Par contre, au moment de la différenciation sexuelle, soit de 9 à 16 ans, les filles fournissent un contingent de diabétiques considérablement plus élevé que les garçons : 71 % contre 29 % (Nobecourt).

Chez l'adulte, la différence s'accuse en sens inverse ; l'homme est plus souvent atteint que la femme.

Au moment et au delà de la ménopause, l'égalité se rétablit et Maranon, appuyant son opinion sur une statistique de 735 cas, estime que la plupart des diabètes féminins qu'il a observés ont débuté entre 40 et 50 ans.

S'il en est bien ainsi, tout se passe comme si l'apparition du diabète était influencée tout d'abord par la différenciation

sexuelle dont la puberté est l'épanouissement et, à l'inverse, par la période où la femme cesse de se différencier de l'homme, c'est-à-dire la ménopause. Cette constatation conduit à penser que les remaniements hormonaux qui se produisent à ces deux périodes critiques de la vie génitale féminine ne sont pas sans action sur l'apparition du diabète.

Cette impression se renforce quand on étudie l'influence cyclique de la menstruation sur l'évolution même de la maladie.

Van Noorden, Rœsenbloom et Peperkorn ont remarqué une aggravation du diabète au moment du flux menstruel. Pour Peperkorn le taux de la glycémie s'élèverait 2 ou 3 jours avant les règles et ne s'abaisserait qu'après leur terminaison. La maladie évoluerait ainsi par poussées successives : dans certains cas, ces aggravations pourraient aboutir au coma, ainsi qu'en témoignent 4 cas rapportés par l'auteur.

A l'inverse, l'action du diabète sur les diverses étapes de la vie génitale féminine n'est pas moins nette. Pour la juger, nous aurons recours largement à l'important article du Professeur E. Aubertin, paru le 15 juin 1939 dans la Gazette médicale du Sud-Ouest.

Ce travail est basé sur 100 cas personnels, observés chez des sujets féminins de tous âges.

9 cas concernent des jeunes filles chez lesquelles le diabète s'est installé avant la puberté. Toutes furent traitées correctement par l'insuline.

Pour deux d'entre elles la menstruation n'apparut jamais et la maturité sexuelle ne s'effectua pas.

Deux fois la menstruation fut tardive, 5 fois elle apparut à l'époque normale, mais, parmi ces 7 cas, elle fut 3 fois irrégulière ou insuffisante.

S'il est permis de tirer quelques déductions d'un nombre de faits aussi limité, on ne peut s'empêcher de constater que chez les enfants diabétiques, même correctement traitées, l'installation de la puberté et le rythme menstruel sont fréquemment et profondément troublés.

Cette impression est confirmée, en ce qui concerne la menstruation dans le deuxième groupe de malades observées par E. Aubertin. Ce groupe de 9 cas concerne les jeunes femmes ou les jeunes filles de 16 à 22 ans, chez lesquelles le diabète est survenu après la puberté. Quatre fois seulement la menstruation fut normale. Dans les 5 autres cas les périodes d'aménorrhée furent fréquentes et prolongées.

Dans un troisième groupe, de 38 cas, le diabète est apparu entre 25 et 42 ans. La menstruation y fut régulière, sauf dans les cas où le traitement insulinique fut mal suivi.

Notons, et cela est important, que parmi ces 47 cas (9 + 38) les irrégularités menstruelles s'observèrent exclusivement soit chez des malades dont le diabète est insulino-résistant, soit chez celles qui avaient mal suivi leur traitement.

Il semble donc que le traitement insulinique correct agisse simultanément sur le diabète lui-même et sur la menstruation et que, quand il échoue sur le diabète (insulino-résistance), il soit sans action sur la menstruation.

Ceci donne à penser, soit que certains diabètes agissent directement sur les fonctions génitales, soit, plus probablement, que diabète et troubles génitaux sont conditionnés par une cause commune sur laquelle agit l'hormone pancréatique.

Les 16 cas suivants du Professeur E. Aubertin ont trait à des femmes de 45 à 55 ans chez lesquelles il est difficile de discerner des corrélations nettes entre le diabète et la fonction menstruelle, si souvent troublée à cette période sans qu'il soit besoin de faire intervenir le diabète.

Dans les 28 derniers cas enfin, le diabète n'apparut qu'après la ménopause, au delà de 55 ans, chez des femmes qui n'avaient présenté auparavant aucune anomalie génitale appréciable.

S'il existe réellement des corrélations entre le diabète et les diverses étapes de la vie féminine, la gestation doit logiquement les confirmer.

Et tout d'abord, avant l'ère insulinienne, le diabète grave était une cause de stérilité. Bouchardat disait : « Je connais

infiniment peu d'exemples de glycosuriques qui soient devenues mères, et je dois dire que je n'en connais pas qui aient conçu pendant que leurs urines renfermaient une quantité notable de sucre. »

Le fait est de notion courante et les publications de Lecorche, de Newmann, la thèse de Caudard (1888), celle de Trouillard (1893), l'article de Mex Rosemberg (1907) ne font que le confirmer.

C'est à peine si Chapiet (Thèse Paris 1906/7) peut réunir 68 observations de diabétiques enceintes.

Plus près de nous, Van Noorden n'observe que 9 grossesses sur 240 diabétiques mariées de 20 à 40 ans. Parsons, Randull et Winter, de la Clinique Mayo, n'en voient que 23 sur 285 diabétiques.

Il va de soi qu'il ne s'agit que de diabètes sérieux, et l'on peut admettre avec Rathery que les chances de fécondité sont d'autant plus restreintes que l'affection est plus grave. Pratiquement la stérilité est à peu près absolue dans le diabète consomptif.

Parmi les causes invoquées pour expliquer cette stérilité, nous ne ferons que citer les lésions d'endométrites et de salpingo-ovarites toxiques invoquées par Salemi Caudard, la métrite granuleuse dissécante de Lirmann, pour ne retenir qu'un fait certain, souligné par Parisot et facile à confirmer ; la déchéance histologique et fonctionnelle de l'ovaire où les lésions de sclérose, l'absence de follicules en évolution, rappellent l'ovaire post-ménopausique.

Ainsi s'affirme, sur le plan histologique, l'action du diabète sur la gonade, rendant compte ainsi, dans les formes moins graves, des troubles plus ou moins marqués de la fonction menstruelle.

Depuis l'ère insulinienne, la stérilité des diabétiques tend à diminuer dans des proportions considérables, et des auteurs comme Labbé et G. Dreyfus, Duncan et Fetter, Titus, Withe, Greney et Demarey ont publié de nombreuses observations

de femmes diabétiques qui sont devenues enceintes à la suite d'un traitement insulinique correct.

En 1933, Bix, sur 192 femmes mariées diabétiques traitées, ne relève que 19,4 % de stérilité, ce qui est bien voisin du taux de 14 % observé chez les non diabétiques dans les grandes villes allemandes.

Toutes les statistiques ne sont pas, cependant, aussi favorables, et nous n'avons pu, pour notre part, retrouver à la clinique obstétricale de Bordeaux, de 1916 à 1944, que 10 cas de diabétiques enceintes, deux cas seulement à la maternité de Pellegrin pendant la même période ; sur les 10 cas de la clinique, un seul date de 1919, alors que l'insuline était encore peu employée à Bordeaux ; tous les autres sont postérieurs à 1926. L'insulinothérapie semble donc avoir considérablement augmenté la fécondité des femmes diabétiques et cela en restaurant la fonction ovarienne par des actions indirectes que nous envisagerons ultérieurement au chapitre de physio-pathologie.

ACTION DU DIABÈTE SUR LA GESTATION. — Nous sortirions de notre sujet, si nous étudiions ici l'action du diabète sur la marche de la gestation et sur le produit de conception.

Nous n'envisagerons au contraire que l'action de la gestation sur l'apparition et sur la marche du diabète.

ACTION DE LA GESTATION SUR L'APPARITION ET L'EVOLUTION DU DIABÈTE. — La glycosurie, d'une extrême fréquence au cours de la gestation, n'est pas considérée, classiquement, comme symptomatique d'un diabète vrai.

Marcel Labbé et Dreyfus veulent y distinguer 4 catégories bien différentes :

Les glycosuries par abaissement du seuil rénal,

Les glycosuries par troubles glyco-régulateur du type paradiabétique,

Les glycosuries par troubles associés,

Les glycosuries symptomatiques d'un diabète sucré authentique.

Est-il bien légitime d'établir entre ces différentes glycosuries des cloisons étanches, et de déclarer qu'entre le diabète rénal et le diabète authentique, il ne peut être aucune relation ; c'est peut-être forcer la réalité clinique et il n'est pas dans notre dessein d'en aborder la discussion.

Les observations d'Allen et Joslin prouvent qu'un diabète rénal peut progressivement évoluer vers un diabète consomptif, et, en clinique obstétricale, il n'est pas exceptionnel de voir une femme présenter, au cours de grossesses successives, une glycosurie simple, puis un état paradiabétique, puis un diabète transitoire, pour évoluer en définitive vers un diabète vrai.

Aussi ferons-nous nôtre le conseil donné par Mme Roy dans sa thèse, qu'une femme ayant présenté au cours d'une grossesse une glycosurie sans hyperglycémie doit cependant être suivie longtemps après l'accouchement. Pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, des examens systématiques de sang et d'urine devront être faits régulièrement pour dépister le début d'un diabète vrai.

Ainsi donc, l'état gravido-puerpéral s'accompagne souvent de troubles de la glyco-régulation. Certains sont réversibles et disparaissent définitivement, d'autres se reproduisent et s'aggravent au cours de gestations successives, quelques-uns s'installent définitivement en diabète authentique.

Il nous faut voir maintenant si leur évolution vers les cétoses est, elle aussi, influencée par la gestation.

CHAPITRE II

Les cétoses chez les femmes enceintes diabétiques

L'origine des corps cétoniques, pas plus que la symptomatologie des cétoses, ne sauraient rien emprunter de particulier à l'état gravidique.

Ici comme là, le métabolisme défectueux des albumines et des graisses conduit à la mise en liberté de substances toxiques, les corps cétoniques, terme qui englobe l'acétone, l'acide diacétique et l'acide β oxybutyrique.

Pendant plus ou moins longtemps l'accumulation de ces substances toxiques dans l'organisme ne modifie pas l'équilibre acido-basique ; la réserve alcaline et le Ph du sang sont normaux ; c'est la période de cétose pure ou préacidose.

Dans une deuxième période, l'envahissement de l'organisme par les corps cétoniques est tellement massif, ou les émonctoires tellement insuffisants que les bases plasmatiques et tissulaires ne suffisent plus à leur fonction neutralisante ; alors la réserve alcaline s'abaisse et, à la longue, très tardivement, le Ph suit la même évolution : c'est la période d'acido-cétose.

Si l'hyperglycémie appartient à tous les diabètes, par contre l'acido-cétose n'est l'apanage que de certains diabètes. Il s'observe surtout dans le diabète avec dénutrition dont il constitue la caractéristique essentielle, constante, habituelle ; mais il peut aussi survenir à titre accidentel, dans les diabètes sans dénutrition ; son installation est alors commandée par

l'apparition de facteurs épisodiques : infections, tuberculose, surmenage, traumatismes, intoxications.

Notons que le syndrôme d'acido-cétose n'est pas spécifiquement lié au diabète et peut évoluer indépendamment de lui, comme par exemple les syndrômes de cétose aiguë dans les vomissements cycliques de l'enfant et dans les vomissements graves avec cétose d'emblée chez la femme enceinte.

Ici comme là, la symptomatologie passe par deux phases dont la première de cétose pure, ne se manifeste cliniquement que par l'odeur caractéristique de l'haleine et par un amaigrissement plus ou moins considérable.

Les signes biologiques, par contre, sont abondants et faciles à mettre en évidence. Les urines contiennent des corps cétoniques en abondance très variable, allant de 4 centigrammes à 350 grammes (M. Labbé), des acides organiques tels que : acide lactique et acide propionique, de l'ammoniaque en excès (2 à 3 gr. contre 1 gr. à l'état normal). Parallèlement le coefficient de Maillard peut s'élever de 7 % à 30 %.

Du côté du sang, aucune modification sensible n'est perceptible à cette période de l'évolution.

Il n'en est pas de même quand on passe, par transitions plus ou moins rapides, à la phase d'acido-cétose confirmée.

A ce moment, l'abaissement de la réserve alcaline, les modifications du p H sanguin, les valeurs parfois élevées de la cétonémie (jusqu'à 35 centigrammes pour 1000 cc. de sang) (Gray) coïncident avec l'exagération des signes urinaires précités et surtout avec l'aggravation du tableau clinique, dont le pré-coma et le coma représentent, si la thérapeutique n'intervient pas, les étapes terminales.

On conçoit que la discrétion relative des signes cliniques à la phase du début risque d'entraîner la méconnaissance du diagnostic de cétose. Celle-ci demande à être recherchée. Il n'en est pas de même à la période de pré-coma ou de coma, où le diagnostic s'impose.

FRÉQUENCE DES CÉTOSES CHEZ LES DIABÉTIQUES AU COURS DE LA GESTATION. — Avant que l'insuline fût utilisée dans le traitement du diabète, nous avons vu que celui-ci ne permettait que rarement la gestation. Aussi ne pouvons-nous retrouver dans la littérature médicale de cette époque qu'un nombre restreint d'observations utilisables. Ajoutons que le diagnostic de cétose n'y fut porté que dans les cas extrêmes, presque tous mortels, au moment de l'apparition du coma.

Ont passé inaperçus tous ceux dans lesquels la cétose, moins accusée, ne s'est manifestée que par ses symptômes mineurs. Il nous sera donc impossible de nous faire une idée exacte de la fréquence réelle des accidents cétosiques au cours de la gestation chez les femmes diabétiques et nous devrons nous contenter d'une approximation.

Nous n'essaierons pas d'interpréter, même avec beaucoup de prudence, la statistique de Duncan, citée par Lecorche (1885). Notons seulement que sur 15 cas de diabète compliqués de gestation, 11 fois la mort survint sans que nous sachions plus de détails.

Plus utilisables sont les observations réunies dans la thèse de Chapiet. Celle-ci groupe en 1907 toutes les observations, au nombre de 68, de diabète compliquant la grossesse publiées jusqu'alors.

12 fois la mort survint par coma.

Nous avons résumé ces cas mortels dans le tableau ci-après.

Observations	Age de la Malade	Parité	Début Diabète	Début Grossesse	1er Accident Cétose	Accouchement	Suites
Newmann	36 ans	III	1873	3/1877		12/77	Coma et mort 3 jours après (enfant mort).
La Torre	35 ans	Multi	Quelques mois apr. dern. accouchem.				Mort quelques jours après l'accouchement.
Demelin	30 ans				Coma au travail		Mort 12 heures après le début du coma.
Ludwig	49 ans	IX	Diabète ancien		Semi-coma début du travail	En 10 h.	Suite de couches normales.
Tarnier			50 grs par l			Au 6e mois	Mort 48 heures après.
Kleinwachter	22 ans	II	Début 2e gross.	1904	Coma 10 h. après l'accouchement	8e mois	Mort 18 heures après l'accouchement.
Duncan	30 ans	V	Début 1re gross.			9e mois	Mort de cétose 3 jours après l'accouchement.
Duncan	36 ans, sœur de diabétique	III	Début 3e gross.			Provoqué à terme	Mort dans les 24 heures.
Loeb	22 ans, sœur de diabétique	I	2e mois grossesse			6e mois	Mort quelques heures après.
Fry		II	5e mois 2e gross.			7e mois Enfant mort	Mort 5 jours après.
Fry	31 ans	II	Octobre 1880	Juin 1880		11/12/80 Enfant mort	Coma le 15. Décédée le 16.
Born	24 ans	I	6e mois		6/12	8/12	Coma le 11. Décédée 6 heures après.
Salemi	22 ans	I	6e mois			8 mois 1/2	Coma dans les 12 h. qui suivent. Décédée 6 h. après.

Il est intéressant de souligner dans cette statistique que la mort survint 12 fois sur 13, c'est-à-dire dans la presque totalité des cas, après l'expulsion du fœtus, celui-ci presque toujours macéré, et alors que la gestation avait atteint ou dépassé le 6e mois de son évolution.

Nous retrouverons tout à l'heure dans les observations plus modernes la même tendance à l'aggravation dans le dernier tiers de la gestation.

Telle quelle, la statistique de Chapiet nous donne une mortalité brute, par coma acidosique, de 20 %, chiffre qui ne tient pas compte des cétoses mineures dont l'existence mérite d'être recherchée. On peut admettre, sans forcer les faits, que l'ensemble des cas de cétose jugés non seulement sur le coma mortel, mais sur l'ensemble des signes cliniques et biologiques, eût atteint facilement le chiffre de 30 % donné par Vignes, peut-être même celui de 50 % que Marcel Labbé considère comme un chiffre probable.

Or quelle était la fréquence des cétoses, à la même époque, chez les diabétiques non enceintes ?

Penzolot, recherchant les corps cétoniques en se servant de l'ortho-nitro-benzaldéhyde, qui donne un dépôt bleu indigo en présence d'une solution d'acétone, constate la présence d'acétone en excès dans 4 cas sur 22, soit à peu près dans 18 % des cas.

Il y a là certes entre ces deux chiffres 50 % chez la femme enceinte et 18 % chez la femme en dehors de la gestation, une opposition qui signe suffisamment le rôle prépondérant de la grossesse pour qu'il soit besoin d'insister.

Il est toutefois permis de se demander si l'Insuline n'a pas modifié ces proportions ; notons au passage que le nombre plus important de grossesses chez les femmes diabétiques dans la période insulinienne donnera plus de poids aux statistiques que nous allons pouvoir présenter maintenant.

Priscilla White, dans un travail publié en 1937 dans le American Journal Of Obstétric and Gynécology, avait déjà fait un rapprochement entre les deux périodes.

Cet auteur, s'appuyant sur les observations de 271 grossesses chez 191 diabétiques suivies par Joslin de 1898 à 1935, soit approximativement la moitié des cas dans la période pré-insulinienne et l'autre moitié au cours de l'ère insulinienne, montre une très légère amélioration, car les morts-nés sont tombés seulement de 29 à 25 % et les avortements de 22 à 16 %.

Il impute la majorité des accidents au fait que ces diabétiques ont été mal soignées, car l'élévation du taux de glycémie et de glycosurie s'est produite six fois plus souvent chez celles-ci que chez celles dont le diabète fut méthodiquement traité.

Comme Chapiet, dont nous citions ci-dessus la statistique, Priscilla White montre que c'est au cours du 3e trimestre de la gestation que les accidents sont les plus fréquents et les plus graves. Mais elle ne fait pas, à notre avis, une discrimination suffisante entre les divers types d'accidents observés. Elle les classe sous la rubrique générale des toxémies.

En réalité, et c'est là une notion nouvelle et importante que nous apportent en général les auteurs américains, le diabète chez la femme enceinte semble faire le lit des complications du type albuminurie et éclampsie, qui surviendraient 50 fois plus souvent chez les diabétiques que chez celles qui ne le sont pas.

Pour Priscilla White, ces complications sont liées à la gravité même du diabète beaucoup plus qu'à une insuffisance du traitement. En d'autres termes, nous ne croyons pas déformer sa pensée en disant qu'on les observe surtout dans les cas d'insulino-résistance.

Cette constatation vient rejoindre celle que nous avons faite quand nous avons étudié au début de cette thèse les troubles de la puberté et les troubles menstruels chez les jeunes filles.

L'auteur américain les attribue, chez la femme enceinte, à un certain déséquilibre hormonal, peut-être placentaire, et, aussitôt après avoir émis cette hypothèse, elle ajoute : « Les

diabétiques jeunes ne présentent-ils pas d'autres manifestations cliniques de troubles endocriniens, défaut de croissance des enfants diabétiques, retard de la maturité et longue période d'aménorrhée chez l'adolescent ? » On ne peut que s'étonner de voir invoquer de tels exemples à l'appui d'une théorie placentaire des complications du diabète au cours de la gestation. Nous y reviendrons quand nous tenterons d'esquisser un mécanisme pathogénique de ces accidents.

Quoiqu'il en soit, aussi moderne que soit le travail que nous analysons, il ne nous apporte pas des documents assez étudiés, assez classés pour que nous puissions en tirer tout ce que nous aurions souhaité en ce qui concerne les cétoses, objectif limité que nous nous sommes assigné.

Il n'en ressort pas moins de ce travail important que les accidents d'acido-cétose se manifestent chez la femme enceinte diabétique avec une particulière fréquence et que le moment de prédilection pour leur apparition est le 3e trimestre de la gestation. Soulignons enfin, d'après cette statistique, qu'ils évoluent surtout chez les multipares.

Ces faits sont confirmés par toutes les statistiques moins importantes que nous avons pu consulter.

M. Labbé cite 10 observations de femmes enceintes diabétiques.

Dans 4 cas l'acidose qui existait déjà s'est aggravée.

Dans 3 cas elle est apparue en cours de gestation.

En 1928, Madame Archel-Bach publie 12 cas avec 2 morts par coma diabétique (obs. Kraul, Devraigne, Mme Bach) et 1 cas par coma diabétique associé à une azotémie élevée (obs. de Amblard et Aberklen).

Brindeau, en 1934, publie 3 cas de diabète avec acidose légère ou grave, dont l'une mourut quelques semaines après l'accouchement ; aucune n'avait été soumise au traitement insulinique.

Parmi les 3 observations de Herbert Albers (1938), l'une est particulièrement intéressante, en ce sens qu'elle montre l'action de l'insuline sur les accidents de coma cétonique et

son impuissance à réduire la glycosurie, notion sur laquelle nous reviendrons ultérieurement.

Enfin, les 7 observations que nous avons pu relever dans les registres de la clinique obstétricale de Bordeaux viennent confirmer, dans leurs grandes lignes, les enseignements que nous avons pu tirer des statistiques ci-dessus.

Observations résumées

De ces observations, 4 seulement sont suffisamment circonstanciées pour que nous puissions en tirer parti. Les voici résumées dans ce qu'elles ont d'essentiel.

OBSERVATION I

(N° 818, année 1927) Docteur Marc Rivière

IV° pare de 35 ans. Le diabète non diagnostiqué, semble-t-il, préexistait aux 3 gestations précédentes ou s'est manifesté à leur occasion. Les grossesses se sont terminées par l'accouchement de fœtus de plus de 5 kgs, morts plus ou moins vite après leur naissance.

Le diabète est diagnostiqué au cours de la 4° grossesse, en raison des signes subjectifs : lassitude, tendances syncopales, et objectifs : vomissements, glycosurie (à l'arrivée à l'hôpital, le 14 octobre, les urines contiennent : sucre, 32 gr. ; albumine, 0,20.

Le traitement insulinique : 20 unités par jour, est commencé le 5 novembre.

Le 7 novembre, en raison du volume considérable du fœtus et de l'état général de la malade (tendance comateuse, forte acétonurie), on décide de provoquer l'accouchement.

L'enfant meurt au cours de l'intervention par forceps (4 kgs 650). Après l'accouchement, la mère n'a pas de température, mais pouls à 110. Les urines ne contiennent pas de sucre,

mais une grande quantité d'acétone. On donne 60 Unités d'insuline en deux fois, avec 60 grs de sucre. Le traitement est continué les jours suivants.

Le 14 novembre : acétone 0
Sucres ..... Traces

On cesse le traitement insulinique.

Le 15 novembre : ni sucre, ni albumine, glycémie normale.

En résumé. — Diabète, probablement gravidique, récidivant et s'aggravant à chaque grossesse.

Accidents d'acido-cétose. Traitement insulinique insuffisant, provocation de l'accouchement.

Disparition de la glycosurie et de la cétonurie dans le post-partum.

OBSERVATION II

(Année 1929 - Observation 639, Docteurs Gautret et Pery)

Madame X..., 37 ans, primipare. — Dernières règles du 27 au 30 novembre 1928.

La malade supporte très bien sa grossesse, les analyses d'urine ne montrent aucune trace d'albumine.

Le 25 août, à 21 heures, la malade entre en travail et est admise à l'Hôpital Boursier.

Elle déclare alors ne plus percevoir les mouvements du fœtus depuis le 24 août. L'examen confirme le diagnostic de fœtus mort et macéré. Le toucher montre un col perméable.

La dilatation se poursuit normalement et le 26 à 10 heures du matin, on pratique un forceps assez difficile.

Il s'ensuit une déchirure complète jusqu'à la muqueuse rectale non comprise.

Après la délivrance, qui est naturelle, on fait une périnéorraphie.

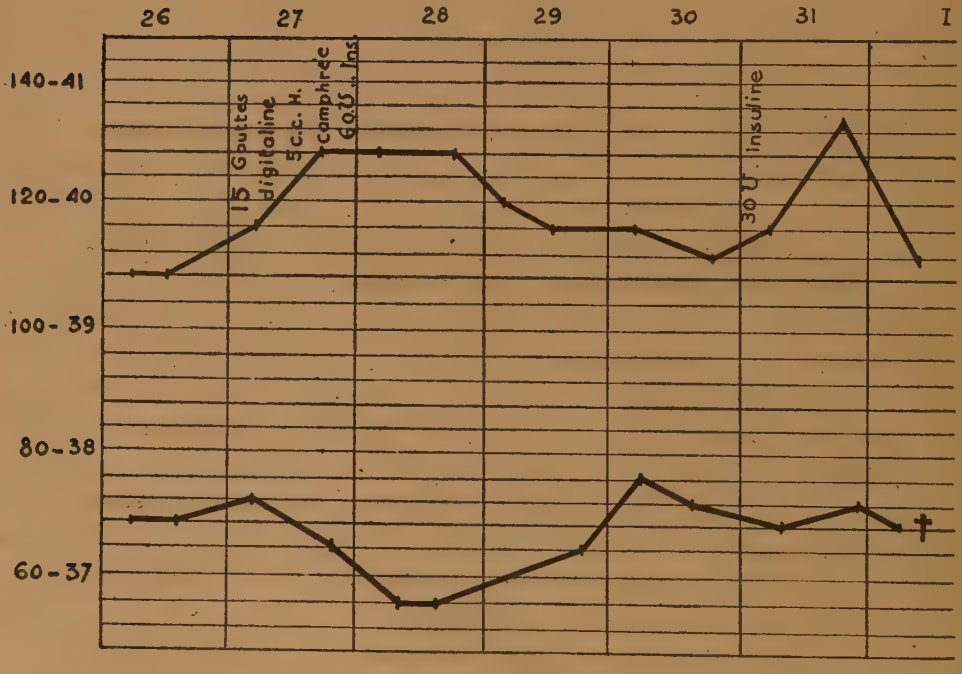
Le lendemain, l'état général de la malade est très altéré ; pouls filant, très rapide, mais la température ne suit pas et se

fixe à 38°. Le ventre est souple, les pertes sont normales. On remarque cependant une odeur de l'haleine caractéristique d'un état d'acidose. Une analyse d'urine complète pratiquée à ce moment montre des traces d'acétone, bien que l'odeur de pommes reinettes de l'haleine soit assez prononcée, et des sucres réducteurs atteignant 50 grammes par litre. On institue aussitôt un traitement insulinique à 60 unités par jour (Insuline Byla et endopancrine). — En même temps, sulfarsénol et toni-cardiaques.

L'état local est toujours bon, l'état général s'améliore.

De nouvelles analyses pratiquées le 30 montrent :

— sucre : 1 gramme par litre
— acétone : traces
— glycémie : 0,69



On arrête l'insuline à 30 unités par jour le 31 août. Malgré cela, subitement, l'état général s'aggrave dans la nuit du 31

août au 1er septembre. La malade est très agitée d'abord, puis dans un état subcomateux. La plaie périnéale est suppurante et les points ont lâché.

Une analyse d'urines faite extemporanément le 1er septembre à 12 heures après cathétérisme montre de nouveau une grande quantité de sucre, toujours des traces d'acétone. La malade entre dans le coma et meurt rapidement à 14 heures.

En résumé. — Diabète avec acidose méconnus jusqu'à l'accouchement. Sous l'influence de l'insuline (60 unités), amélioration clinique et biologique au 5e jour :

Glycosurie ..... 1 gr.
Acétone ..... traces
Glycémie 0,69
Diminution de l'insuline :
Mort dans le coma au 7e jour.

OBSERVATION III

(Année 1938 - Observation 118 - Professeur J. Anderodias)

Madame L..., 42 ans, journalière, primipare.

Antécédents. — Héréditaires : mère diabétique non traitée. Personnels : A 26 ans, elle a présenté du sucre dans les urines. Elle a, alors, subi un régime de trois semaines ; la deuxième analyse montrant une diminution du sucre, la malade abandonne tout traitement.

Renseignements concernant la grossesse actuelle. — Dernières règles vers juillet.

Le 15 octobre 1937, le docteur Noguès, qui suit la malade, fait faire une analyse d'urine qui révèle la présence de 42 gr. de sucre dans les urines.

Un régime est aussitôt institué, mais il n'est pas suivi.

La malade est vue à la consultation de Boursier, en novembre 1937. Il n'y a ni polyphagie, ni polydypsie, mais l'analyse montre qu'il y a 44 grammes de sucre par litre d'urines, et une glycémie à 1,92 à la date du 13/11/37.

La malade entre alors à l'Hôpital André Boursier, où elle est mise à un régime pauvre en hydrate de carbone, mais malgré tout assez large.

Les analyses pratiquées montrent :

Le 18/11/37 Albumine : 0,03 — 19/11/37 Glycémie : 1,47
Glucose : 41,25 — Azotémie : 0,22
Acétone : présence

Le 7/12/37 Albumine 0
Glucose 13,20
Acétone 0

Un traitement insulinique est institué :
10 unités d'insuline par jour.

Le 13/12/37 Albumine 0
Glucose 9,20
Acétone ..... Traces

Le 13/ 1/38 Albumine 0
Glucose 2,5
Acétone 0

Du 13 janvier 1938 au 19 février 1938, la malade est mise au régime : 5 unités d'insuline par jour.

Le sucre urinaire se maintient aux environs de 2 grammes sans acétone.

Le 19/2/38 : L'analyse d'urine révèle : 4 grammes de sucre.

La malade entre en travail le 22/2/38 à 0 heure 10. Elle perd des eaux presque aussitôt. Sous l'influence du travail, il y a une modification de la composition urinaire.

Le 22/ 2/38 Albumine 0,50
Glucose 17,90
Acétone ..... Traces

Le 23 février 1938, la dilatation est presque complète à 9 heures du matin. Les bruits du cœur sont très mauvais ; on fait des injections de morphine à trois reprises.

Une césarienne basse supra-symphysaire typique est finalement pratiquée.

L'enfant, pesant 3 kg. 620, baignant dans le méconium, a dû être ranimé.

Les résultats suivants ont été donnés par les diverses analyses pratiquées dans les suites de couches :

Le 26/ 2/38	Albumine	0,08
	Acétone	Présence
Le 3/ 3/38	Albumine	0,09
	Sucre	7,50
	Acétone	0
	Glycémie	1,60 par litre

En résumé. — Diabète avec légère hyperglycémie, sans cétose appréciable ; réagit bien au régime, et mieux encore à l'insuline.

Amélioration post-partum.

OBSERVATION IV

(Année 1940 - Observation 364)

Madame C..., 28 ans, secundipare.

Antécédents personnels. — Il y a 6 ans, la malade a présenté un diabète important avec 92 gr. de sucre par litre d'urines et 6 litres d'urines par jour.

La malade a présenté à cette époque une crise de coma diabétique qui a duré 48 heures. (Acétonurie très accusée.)

On institue l'insulinothérapie aux doses suivantes :

Pendant 3 ans ..... 160 unités d'insuline par jour
Pendant les 3 dernières années .. 120 unités d'insuline par jour

Grossesse précédente. — En 1938, accouchement prématuré à 8 mois.

Grossesse actuelle. — Dernières règles du 17 au 25 juillet 1939.

Une légère acétonurie étant apparue au début de la

grossesse, la dose de 120 unités d'insuline par jour est tout d'abord maintenue.

Puis l'acétonurie ayant disparu, on réduit l'insulinothérapie à 60 unités par jour.

La malade accouche le 12 avril 1940.

Le travail est long et on est obligé de pratiquer un forceps. On extrait un enfant vivant.

Pas d'acétonurie, ni d'acétonémie, ni au cours du travail, ni dans les suites de couches.

En résumé. — Diabète bien traité avant et pendant la grossesse.

Légère acétonurie au début, disparue sous l'influence du traitement.

CHAPITRE III

Essai de Physiologie pathologique et de Pathogénie

Avant de nous engager avec une infinie prudence sur la route redoutable d'une explication pathogénique, rappelons que les cétoses peuvent s'observer dans des états pathologiques très divers tels que :

— les états d'inanition,
— certaines infections et intoxications,
— les vomissements périodiques de l'enfance,
— certaines formes de vomissements graves d'emblée au cours de la gestation,
— enfin, et surtout le diabète.

Quelles que soient les circonstances cliniques dans lesquelles apparaissent les corps cétoniques, ils procèdent toujours des mêmes origines.

Les 3 corps cétoniques, acide β oxybutyrique (CH^3 CH OH CH^2 CO^2 H), Acide acétyl-acétique ou diacétique (CH^3 CO CH^2 CO^2 H) et acétone (CH^3 CO CH^2) sont regardés aujourd'hui comme des étapes normales, mais très fugitives de la désassimilation d'une partie des corps gras et des matières prothéïques.

On sait que le foie est, sinon le seul, tout au moins le principal lieu de production des corps cétoniques, qu'il élabore selon des processus encore mal éclaircis.

On a longtemps admis que la cétogénèse était sous la dépendance directe du taux du glycogène dans la glande hépatique. Quand ce taux s'abaisse, la formation des corps

cétoniques s'intensifie ; quand il s'accroît, la cétogénèse se ralentit. C'est par ce détour que la présence des corps cétoniques en quantité excessive dans les humeurs pourrait exprimer l'insuffisance hépatique que nombre d'auteurs ont constatée dans les cétoses non diabétiques.

C'est ainsi que pourraient s'expliquer les cétoses de l'inanition, quelle qu'en soit la cause : inanition volontaire, anorexie mentale, vomissements graves de la gestation, dans les formes cliniques où les corps cétoniques n'apparaissent que tardivement quand les réserves de l'organisme commencent à s'épuiser.

L'expérimentation démontre clairement que le niveau de l'acétonémie s'élève, chaque fois que l'on réalise une déplétion du glycogène hépatique. Jeûne prolongé, diabète par pancréatectomie, glycogénolyse excessive par l'adrénaline, jeûne chez les animaux hypophysectomisés, hyperinsulinisation, etc... Embden et Wirth ont d'ailleurs montré que le sang chargé de substances cétogènes et perfusé à travers le foie s'enrichit d'autant plus en corps cétoniques que le foie est plus pauvre en glycogène. Chaikoff, chez le chien dépancréaté, a observé que la cétose apparaît quand le taux du glycogène hépatique descend au-dessous d'un certain niveau qui peut être aux environs de 0,3 %.

Nous pourrions multiplier les exemples ; tous concourent, sans contradiction, et il paraissait acquis, jusqu'aux travaux d'Anselmino K. J. et Hoffmann F., à démontrer que les corps cétoniques trouvent leur origine dans le foie et que leur abondance variait en sens inverse de celle du glycogène entreposé. Quant aux facteurs qui déterminent l'acétogénèse, ils sont, nous le verrons, extrêmement variables.

La destruction des corps cétoniques est moins nettement élucidée. On sait qu'à l'état de santé, l'organisme détruit très rapidement la plus grande partie de ces corps en les transformant à peu près totalement en H^2O et CO^2.

On admettait naguère que cette destruction s'opérait dans le foie. Celui-ci apparaissait ainsi simultanément comme la

source des corps cétoniques et comme le lieu principal de leur désintégration. Des recherches récentes, particulièrement celles de Snapper (Amsterdam), ont ruiné cette manière de voir.

La cétolyse s'opère surtout dans les reins, puis dans les muscles et accessoirement dans d'autres tissus et humeurs ; le rôle du foie est négligeable.

La destruction des corps cétoniques ne s'opère qu'en présence des glucides ; suivant l'expression de Rosenfeld, il semble que, comme les graisses, ils ne puissent être brûlés complètement qu'au feu des hydrates de carbone. C'est ce qui explique comment, chez certains sujets, le jeûne ou la simple privation de glucides est une cause d'acétonémie.

Même à l'état physiologique, la totalité des corps cétoniques produite au niveau du foie n'est pas détruite dans l'organisme. Il reste un minime résidu d'acétone, dont une partie s'élimine par les poumons, une autre par les reins. Il existe donc une légère acétonurie physiologique de l'ordre de 1 à 2 centigrammes par litre.

Mais si nous connaissons, d'une façon certaine, le lieu de production des corps cétoniques, d'une façon moins précise leur lieu de destruction, si nous savons qu'ils représentent une étape du métabolisme des protides et des lipides, si nous savons aussi que leur présence dans les humeurs est le plus souvent inversement proportionnelle à la teneur en glycogène de la glande hépatique, il nous reste à déterminer sous quelle influence se produisent en clinique les troubles du métabolisme qui conduisent à l'apparition de corps cétoniques en excès dans les diverses humeurs organiques : sang, urines, liquide céphalo-rachidien, etc., etc...

Avouons que, sur ce point capital, nos connaissances sont encore fragmentaires. Le cas le plus simple, celui des cétoses engendrées par le jeûne, n'est pas aussi simple qu'il le paraît, car, s'il nous montre que l'abaissement du glycogène hépatique coïncide avec l'apparition des corps cétoniques, confirmant ainsi la liaison qui existe entre les deux faits, il ne

nous montre pas l'essentiel du mécanisme de cette liaison : tout au plus, nous laisse-t-il entrevoir que ces deux fonctions : glycogénolyse et cétogénèse relèvent peut-être d'un même centre ou de centres fonctionnellement conjugués. Telle quelle, cette constatation n'est pas d'un mince intérêt.

Dans le cas des acidoses diabétiques, le mécanisme physio-pathologique est déjà plus complexe.

L'analyse clinique nous montre que, dans la chronologie, l'acidose apparaît postérieurement au diabète, et qu'il existe des diabètes qui n'aboutissent pas à l'acidose. Il est permis de se demander si les deux états sont liés l'un à l'autre comme l'effet est lié à sa cause ou si, au contraire, ils sont deux effets d'une même cause ou de deux causes voisines.

L'existence de cétoses et d'acido-cétoses qui évoluent indépendamment de tout diabète, comme dans les vomissements cycliques de l'enfance ou comme dans certaines formes de vomissements graves de la gestation, plaide fortement dans ce sens.

D'ailleurs pour en revenir aux cétoses diabétiques, remarquons que quelle que soit la forme considérée, simple découverte d'analyse ou coma confirmé, le traitement insulinique agit d'abord sur la cétose et ensuite sur la glycémie et la glycosurie. Cette action certaine de l'insuline sur l'acétonémie offre encore bien des points obscurs. En ce qui concerne l'acétonémie diabétique, Widal et ses élèves ont avancé que l'insuline a une propriété cétolytique et alcalosante directe, distincte de la propriété qu'elle possède, de régir le métabolisme des hydrates de carbone. Cette opinion a été critiquée, et elle n'est plus admise en ce qui concerne les acidoses non diabétiques. Peut-être cependant mériterait-elle d'être réexaminée. On soutient, généralement, que l'action de l'insuline sur l'acétonémie dépend de son action sur la glycémie. Mais on ne s'entend pas sur le mécanisme de cette action : surinsulinisme, sousinsulinisme sont invoqués tour à tour, le premier diminuant le taux du sucre sanguin et la réserve de glucogène hépatique favoriserait la cétogénèse ;

le second troublerait la fonction glycogénique, abaisserait la glycémie et s'opposerait ainsi à la destruction des cétoses. Concluons que l'action de l'insuline sur la cétogénèse et la cétolyse est encore obscure. Peut-être le sera-t-elle moins, si au lieu de pousser nos investigations toujours dans le même sens, vers son action régulatrice directe de la glycémie, nous pensions à regarder son action possible sur la glande pituitaire.

Ainsi se trouve abordée l'hypothèse d'une régulation endocrinienne de la cétogénèse et de la cétolyse.

A dire vrai, l'hypothèse n'est pas nouvelle, et déjà Maranon, en 1930, songeait à incriminer l'insuffisance surrénale. Il semble, cependant, que l'action acétonémiante de l'adrénaline, expérimentalement démontrée, vienne s'inscrire en faux contre cette manière de voir.

L'hyperthyroïdisme invoqué par Maranon, par Adlerberg et Porger, par Lichtman, répond, sans doute, à un certain nombre de faits cliniques, quoiqu'on puisse faire quelques objections quant à son mode d'action.

Mais, s'il existe des hormones surrénales et thyroïdiennes capables d'agir sur la cétogénèse, cette existence n'est pas démontrée.

On ne peut en dire autant de l'hormone acétonémiante extraite du lobe antérieur de l'hypophyse par Anselmino et Hoffmann en 1934.

Il avait été prouvé par Curn et Ling que certains extraits alcalins du lobe antérieur de l'hypophyse accroissent l'élimination urinaire des corps cétoniques chez le rat. Pour Anselmino et Hoffmann, il y a en même temps hypercétonémie due presque exclusivement à l'augmentation du taux de l'acide β oxybutyrique.

Ces auteurs ont donc admis l'existence d'une hormone du métabolisme des lipides : L'HORMONE CÉTOGÈNE.

Ils ont mis au point une méthode qui permet de séparer nettement l'hormone du métabolisme des hydrates de carbone de l'hormone du métabolisme des lipides.

La méthode repose sur ce fait que les hormones sont ultrafiltrables en milieu neutre, mais perdent leur pouvoir d'ultrafiltration pour des Ph déterminés et distincts.

En effet, à un Ph de 5,3 l'hormone des échanges hydrocarbonés ne traverse plus une membrane de collodion alors que l'autre hormone filtre facilement. Il semble que la première soit précipitable d'une façon réversible quand le Ph varie de 5 à 6,5. Effectivement, si on modifie la réaction du milieu de manière que le Ph varie de 7 à 9, l'hormone des échanges des corps gras recommence à filtrer, tandis que celle des échanges des hydrates de carbone ne filtre plus.

En utilisant l'une ou l'autre de ces 2 hormones, ces auteurs au cours de leurs expériences chez le rat, ont réussi à faire varier séparément le glycogène du foie et les corps cétoniques du sang.

Ils en concluent qu'il n'y a pas parallélisme entre les concentrations de ces deux éléments du foie et du sang et, comme nous l'avons laissé deviner un peu plus haut, leurs expériences prouvent que glycogénolyse et cétogénèse ne semblent liées l'une à l'autre à un examen superficiel que parce qu'elles dépendent de 2 hormones issues d'une même glande.

Cette coïncidence de 2 hormones à action voisine, mais distincte, n'est pas pour nous surprendre, au niveau de la glande pituitaire dont l'expérimentation nous révèle chaque jour de nouvelles activités. Il n'est point dans notre dessein d'en entreprendre l'énumération ni l'analyse. Encore une fois, nos présentations sont plus modestes, et nous ne voulons étudier que celles de ces hormones qui sont susceptibles d'éclairer un peu la pathogénie des cétoses si fréquentes chez les diabétiques au cours de l'état gradivo-puerpéral.

On sait que le lobe antérieur régit les divers métabolismes ; on sait, en particulier, son action directe sur le métabolisme glucidique et son action diabétogène mise en évidence pour la première fois par les mémorables travaux de Houssay. L'hormone cétogène voisine, mais distincte de

l'hormone diabétogène apporte au tableau clinique des diabètes graves compliqués d'acido-cétose, son précieux appoint physio-pathologique et pathogénique.

L'existence de 2 hormones responsables rend compte, dans une certaine mesure, des diabètes sans cétose et des cétoses sans diabète.

Ainsi se ressemblent peu à peu, devant nous, les éléments constitutifs du diabète grave. Si nous y ajoutons les signes classiques de polyurie, polydypsie, polyphagie, dénutrition, le tableau clinique sera au complet. Tous ces signes trouvent, semble-t-il, leur origine dans la région infundibulo-tubérienne et se retrouvent isolés ou en faisceaux, dans les divers syndromes diencéphaliques.

Tous ces symptômes ne sont pas nécessairement liés ; ils peuvent apparaître les uns sans les autres, et s'ils apparaissent tous, ils peuvent présenter une chronologie variable ; ils ne sont pas conséquence directe les uns des autres, mais ils peuvent et doivent se trouver réunis quand leurs divers centres topographiquement voisins et susceptibles de solidarité fonctionnelle reçoivent, simultanément, certaines excitations.

Or, la gestation apparaît comme susceptible de mettre tous ces centres connexes en action.

Rappelons tout d'abord cette Loi générale de physiologie hypophysaire que : « toute action hormonale issue du lobe antérieur qui va solliciter au niveau d'une autre endocrine la sécrétion d'une hormone spécifique suscite, du même coup, de la part de cette dernière, une action frénatrice sur la production de l'hormone hypophysaire correspondante.

L'interréaction des gonado-trophines et des hormones ovariennes illustre avec éclat cette Loi, dont on retrouverait bien d'autres exemples, l'action de l'insuline sur l'hormone pancréatotrope entre autres.

Il n'est pas exclu, a priori, d'autre part, que l'hypophyse soit capable d'hyperactivité globale ou partielle, selon la réponse de ses divers récepteurs.

Ce qui est certain, en tous cas, ce sont les signes

d'hyperfonctionnement hypophysaire au cours de la gestation, accompagnés le plus souvent de symptômes infundibulo-tubériens, sur lesquels Soulignac a tout récemment appelé l'attention.

En ce qui concerne l'hypophyse antérieure et la pars intermédia, son augmentation de volume, ses modifications histologiques, les altérations du champ visuel et du sens chromatique, l'augmentation de l'élimination urinaire de l'acide urique (signe de Falta et Nowaczinki), le test des mélanophores de Collin et Drouet, l'élimination considérable des gonadotrophines au cours des premiers mois, tout sur le plan anatomique comme sur le plan fonctionnel, témoigne de leur hyperactivité.

Le récepteur ovarien voit son activité folliculaire suspendue aussi longtemps que se maintient élevé le taux de la gonadotrophine B, sous l'influence de laquelle le corps gestatif prolonge son existence.

A partir de la fin du 5e mois, par contre, la courbe de la gonadotrophine ou du Prolan B, dont l'origine placentaire n'est pas démontrée, s'abaisse rapidement, pendant que s'élève plus rapidement encore celle des cœstrogènes. Les auteurs américains Smith et Van Smith ont nettement établi ces courbes au cours de nombreuses gestations normales.

Ils ont non moins clairement montré que la courbe du Prolan, après sa chute normale du 3e-4e mois, remontait progressivement à un niveau élevé en fin de grossesse, tandis que s'abaissait celle des œstrogènes dans de nombreux cas de diabète de la gestation compliqués ou non de cétoses.

Ces faits sont à rapprocher de ceux que l'on observe au cours du cycle menstruel. Nous avons vu se manifester au moment de la menstruation et dans les jours qui la précèdent des modifications de la glycémie ; nous avons vu les diabètes authentiques s'aggraver périodiquement à la même époque et aboutir parfois à l'acido-cétose.

Nous venons de même de voir que les cétoses de la gestation s'aggravaient au-delà du 6e mois, au moment

où devrait, normalement s'élever le taux de l'œstrone.

Tout se passe donc, en clinique, comme si le métabolisme des glucides et celui des lipides, dont la pars antérior représente le centre supérieur, étaient influencés par les œstrogènes.

Cette constatation n'a rien de bien nouveau, d'ailleurs, en ce qui concerne les glucides et, dès 1928, Carnot, Terris et Caroli parlaient déjà d'un « DIABÈTE OVARIEN ». La formule est sans doute excessive dans sa concision, mais malgré les protestations qu'elle a soulevées, elle exprime une part de la vérité.

Cette vérité, nous n'avons pas la prétention de l'atteindre tout entière. Pour nous en approcher, nous disposons de la clinique, qui ne peut nous donner que des indications, et de l'expérimentation chez l'animal qui ne saurait reproduire exactement le diabète spontané humain.

La clinique nous apprend que, dans le sexe féminin, il existe des relations entre la vie génitale, l'apparition et l'évolution du diabète. Avant la puberté, le diabète grave évolue avant que la fonction folliculinique soit établie ; après la puberté beaucoup de diabètes insulino-résistants coïncident avec de graves troubles menstruels, et chez les femmes bien réglées, on assiste à une aggravation du syndrome, au moment où apparaissent les règles et pendant toute leur durée ; après la ménopause, alors que la sécrétion des œstrogènes est suspendue ou diminuée, l'apparition du diabète est particulièrement fréquente.

La gestation manifeste son action sur la glycorégulation, par la fréquence extrême de la glycosurie simple, par l'apparition du diabète transitoire, par sa récidive et son aggravation au fur et à mesure que se répètent les grossesses, par l'évolution accélérée et grave des diabètes préexistants.

Glycosurie, diabète transitoire commencent à apparaître dès les premiers mois, au moment où la sécrétion des œstrogènes est à peu près nulle ; ils s'aggravent, ainsi que le diabète préexistant, surtout pendant les 3 derniers mois, au

moment où le taux des œstrogènes devrait s'élever dans des proportions considérables.

Ce fait n'est paradoxal qu'en apparence, les courbes dressées par les auteurs américains prouvent que s'aggravent seulement les cas dans lesquels cette ascension des œstrogènes ne se produit pas.

Pour faire la contre-épreuve, il faudrait pouvoir montrer que les quelques cas dans lesquels on assiste à la disparition de la glycosurie et de l'hyperglycémie dans les derniers mois, coïncident avec le maintien et l'augmentation physiologique de la folliculine circulante. Cette explication se substituerait à celle qui attribue l'amélioration paradoxale des derniers mois à une hypertrophie compensatrice des flots langerhansiens du fœtus.

L'épreuve thérapeutique a donné des résultats inconstants aux divers auteurs. Démonstrative entre les mains de Carnot, Terris et Caroli, moins convaincante entre celles de Trad (1937), elle est négative ou à peu près dans les cas de Rathery et Rudolf.

L'expérimentation n'a pas donné de résultats bien nets à Rathery, Korilsky et Mlle Laurent, qui ont étudié l'action de la folliculine sur la glycémie chez la chienne diabétique.

Par contre, Barnes et Reghan ont nettement freiné par la folliculine l'évolution du diabète chez le chien dépancréaté.

Ces résultats discordants ne le sont pas assez pour effacer une impression générale : le taux de la glycémie, celui de la glycosurie, le diabète authentique sont, dans une certaine mesure, sensibles aux variations du taux des œstrogènes. Cette action s'exerce sur le lobe antérieur de l'hypophyse et sur l'ensemble des noyaux gris de la région infundibulo-tubérienne.

Il n'est pas absurde, dès lors, de penser que le centre qui régit la cétogénèse soit, lui aussi, quoique à un degré moindre, influencé par les mêmes variations.

Nous ne nous dissimulons pas tout ce qu'a encore d'hypothétique une telle conception.

Les circonstances actuelles ne nous ont pas permis de donner à cette thèse l'ampleur que nous voulions, primitivement, lui donner. Beaucoup de recherches, beaucoup d'expériences nous eussent été nécessaires pour que nous fûssions en mesure d'apporter un commencement de preuve.

Telle quelle, notre thèse n'a qu'une prétention : proposer une hypothèse de travail à ceux qui, plus heureux que nous, pourront consacrer à la recherche le temps qui nous a manqué.

CONCLUSIONS

1°) Sans qu'il soit encore possible d'en préciser les conditions, il semble que l'apparition et l'évolution du diabète chez la femme soient influencées par les étapes de la vie génitale : puberté, menstruation, ménopause.

La gestation n'échappe pas à cette règle générale.

2°) Le diabète, avant l'ère insulinienne, permettait rarement la fécondation. L'atrophie des follicules ovariens explique ce fait.

3°) Les accidents de cétose s'observaient avec une grande fréquence au cours de la gestation : 30 à 50 % des cas, contre 18 % chez les diabétiques non enceintes.

4°) Ces accidents s'observaient surtout dans les derniers mois de la gestation et aussitôt après l'accouchement. Ils semblaient favorisés par la multiparité.

5°) Tout se passe comme si l'état gravido-puerpéral favorisait l'apparition de la cétose.

6°) Le traitement insulinique a permis la multiplication des grossesses chez les diabétiques, sans entraîner parallèlement l'augmentation du nombre des cétoses (1 cas de coma sur 138 grossesses - Joslin).

7°) Ce que nous savons des modifications apportées par la gestation aux équilibres hormonaux permet de penser que la fréquence relative des cétoses chez les diabétiques enceintes est imputable à un déséquilibre hormonal.

8°) L'hyperactivité du lobe antérieur de l'hypophyse, incontestée au cours de l'état gravido-puerpéral, la notion d'une hormone cétogène (Anselmino et Hoffmann) sécrétée par la pituitaire, permettent d'entrevoir une partie du mécanisme pathogénique de ces cétoses.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :
Pour le Président,
RIVIÈRE.

VU : *Le Doyen,*
DUPÉRIÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:
Bordeaux, le 4 Juin 1945.
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
DELAGE.

Bibliographie

ANCHEL-BACH (Madame). — Diabète et fonction de reproduction. Etude du traitement par l'insuline. (*Thèse Paris*, 1928.)

ANDERODIAS M.-J. — Diabète et grossesse. (*Bulletin de la Société d'obstétrique et de gynécologie de Bordeaux.*) Séance du 24 mai 1938, pp. 698, 699. T. 27, n° 9. Année 1927. Novembre 1938.

ANSELMINO K. J. et HOFFMANN F. — Uber Acetonurie nach Behandlung mit dem Fettstoffwechselhormon des Hypophysenverderlappens (*Ztschr. f. d. ges. expr. med.* 94 : 305/308, 1934.)

AUBERTIN Emile. — L'insuline. Année 1926.

AUBERTIN Emile. — Acidocétoses non diabétiques et insuffisance hépatique. (*Gazette Médicale de France*), tome 44 (N° 12), 1937.

AUBERTIN Emile. — Diabète et fonctions génitales de la Femme. (*Gazette Médicale du Sud-Ouest*), 15 juin 1939.

AZERARD et René SOLAL. — Diabète et grossesse. Considérations sur le diabète gravidique. (*La Presse Médicale*), n° 44, 1er juin 1935.

BRINDEAU. — Diabète et grossesse. (*Société d'obstétrique et de gynécologie de Paris*), 5 novembre 1934.

BRISSAUD. — Le coma diabétique. (*Progrès Médical*), 1881.

BROUHA, SAINTON, SIMONNET. — Facteurs endocriniens de la gestation. Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. Masson, 1942.

CHAPIET A. — Contribution à l'étude des rapports du diabète et de la puerpéralité. (*Thèse Paris*), 1906-1907.

DREYFUS Gilbert. — Diabète et grossesse. (*La Science médicale pratique*), 15 décembre 1935.

DUNCAN J. Mattews. — On puerperal diabetes. In transactions of the obstetrical Societe of London. Tome XXIV. Année 1882, p. 256.

DUNCAN G. D. C. et FETTER F. — Effet de la grossesse sur les besoins des diabétiques en insuline. (*Presse Médicale*), 10 octobre 1934.

ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE. — Maladie de la nutrition et des glandes endocrines.

ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE. — Obstétrique. Diabète et grossesse. Tome I, p. 5.024.

GAUDARD. — Essai sur le diabète sucré dans l'état puerpéral. (*Thèse Paris*), 1888-1889.

GRAY. — Cétonémie dans le diabète et dans la grossesse. (*The Lancet*), 17 septembre 1938, p. 665.

HENRIETT Pierre. — Glycosuries et diabètes en pratique obstétricale. (*Revue Française de gynécologie et d'obstétrique*), n° 2, février 1936.

HERBERT Albers. — Grossesse et diabète. (*La Presse Médicale*), n° 97, 23 décembre 1938.

LABBÉ Marcel. — Le diabète sucré.

LABBÉ Marcel. — L'acidose au cours de la gestation. Leçons du jeudi soir à la clinique Tarnier. T. 4, p. 167.

LABBÉ Marcel. — Diabète et gestation. (*Journal des Praticiens*), n° 38, 22 septembre 1934.

LABBÉ Marcel. — Diabète et grossesse. (*La Gynécologie*), mai 1935.

LABBÉ Marcel et COUVELAIRE. — Compte rendu Académie de Médecine, 17 novembre 1925.

LABBÉ Marcel et G. DREYFUS. — Diabète et grossesse. (*Gynécologie et Obstétrique*), 32-7-54, juillet 1935.

LABUSSIÈRE Charles. — Recherches sur l'acétonurie et le coma diabétique. (*Thèse Paris*), 1899-1900.

LECORCHE. — Influence du diabète sur la grossesse et les suites de couches. (*Annales de Gynécologie*), tome XXIV, 1885, p. 257.

LOEB. — Du diabète sucré dans ses rapports avec les maladies des organes génitaux de la femme. (*Berliner Klinishe Wochenschrift*), 1881.

PARISOT. — Les troubles de la fonction génitale chez les diabétiques, leur pathogénie. (*Société Médicale des Hôpitaux*). Séance du 7 juillet 1911.

PECKHAM P. H. — Diabète sucré et grossesse. (*Bulletin of the John Hopkins Hospital*). T. LIX, n° 3, septembre 1931.

RATHERY R. — Glycosurie. Diabète et grossesse. (*Clinique et Laboratoire*), n° 2, 20 février 1935.

RIVOIRE R. — Endocrinologie hypophysaire. Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson, 42.

ROMME. — Contribution à l'étude de l'acétonurie et du coma diabétique. (*Thèse Paris*), 1888.

ROSENBERG. — Glycosurie, diabète et acidose chez la femme enceinte. (*Klinishe Wochemacker*), 25 août 1924, p. 1.561-1.565.

ROY Marcelle. — Diabète et grossesse. (*Thèse Paris*), 1935.

SALEMI. — Diabète et grossesse. (*Thèse Paris*), 1900.

SHIR Martin M. — Diabète et grossesse. (*American Journal of obstetric and gynecology.*) T. 37, n° 6, juin 1939.

SOULIGNAC Jacques. — Les signes sympathiques de la gestation. Etude clinique et physio-pathologique. (*Thèse Bordeaux*), 1945.

SMITH O. Watkins et SMITH G. Van S. — Prolan et folliculine dans le sérum et l'urine des femmes diabétiques et non diabétiques pendant la grossesse. (*American Journal of obstetric and gynecology*), vol. 33, n° 3, mars 1937.

TERRENOIRE. — Le diabète rénal. (*Thèse Paris*), 1935.

TITUS R. S. — Diabète and pregnancy from the obstetric point of view. (*American Journal of obstetric and gynecology*), vol. 33, n° 3, mars 1937.

TROUILLARD. — Contribution à l'étude du diabète et de la glycosurie physiologique dans l'état puerpéral. (*Thèse*), 1893.

TROUSSEAU. — Diabète sucré. Leçons de clinique médicale de l'Hôtel Dieu, 1863.

VIGNES H. — Diabète et grossesse. (*Concours médical*), 14 janvier 1940, n° 2.

WHITE Priscilla. — Pregnancy and Diabets. (*Americain Journal of obstetric and gynecology*), vol 33, n° 3, mars 1937.

WHITE, TITUS, JOSLIN et HUNT. — (*The American Journal of the Medical Sciences*), n° 4, octobre 1939, p. 482.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

INTRODUCTION 11

CHAPITRE 1er : Existe-t-il des relations entre les étapes de la vie génitale et le diabète 13

CHAPITRE 2e : Les cétoses chez les femmes enceintes diabétiques 19

CHAPITRE 3e : Essai de physiologie pathologique et de pathogénie 33

CONCLUSION 45

BIBLIOGRAPHIE 49